

**Non-steroid anti-inflammatory agents capable of releasing nitric oxide, their preparing method and use**

**Patent number:** CN1144092  
**Publication date:** 1997-03-05  
**Inventor:** XIONG CAI (CN); CHANGGENG QIAN (CN)  
**Applicant:** CAI XIONG (CN)  
**Classification:**  
**- international:** A61K31/215  
**- european:**  
**Application number:** CN19950109791 19950825  
**Priority number(s):** CN19950109791 19950825

**Report a data error here**

**Abstract of CN1144092**

The present invention provides a group of non-steroid antiinflammatory drugs (NSAID) capable of releasing nitric oxide and its new compound, i.e. nitrate of those drugs. Those NSAID include aspirin, indomethacin, naproxen, brufen, pirofen, phenol pirofen, flurbiprofen, ketoprofen and diclofenac sodium, and can be extensively used for antipyretic, analgesic and anti-inflammatory, and for preventing and curing angiocardopathy and cerebrovascular disease. The new NSAID nitrate compound can release nitric oxide in vivo, and can resist the side effect of digestive tract resulted from NSAID self-body, so that it has better safety and more extensive application.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95109791.1

[43]公开日 1997年3月5日

[11] 公开号 CN 1144092A

[22]申请日 95.8.25

[71]申请人 蔡 雄

地址 200062上海市曹杨三村172号303室

共同申请人 钱长庚

[72]发明人 蔡 雄 钱长庚

[74]专利代理机构 北京市医药医疗器械专利代理事务  
所

代理人 王 为

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 可释放一氧化氮的新型非类固醇类抗炎  
药、它们的制备方法和用途

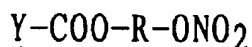
## [57]摘要

本发明的内容为一组非类固醇类抗炎药物 (NSAID) 分子上含有能释放一氧化氮 (NO) 的新化合物, 即这类药物的硝酸酯。这类 NSAID 包括阿斯匹林、消炎痛、萘普生、布洛芬、吡丙芬、酚吡丙芬、氟比洛芬、酮洛芬和双氯灭痛。NSAID 广泛用于解热、镇痛和消炎以及心脑血管疾病的预防和治疗。新的 NSAID 硝酸酯类化合物, 在体内释放一氧化氮, 对抗 NSAID 本身引起的消化道副作用, 具有更好的安全性和更广泛的用途。

# 权 利 要 求 书

---

1. 一组可释放一氧化氮分子的含羧基的非类固醇抗炎药 (NSAID) 的硝酸酯, 具有如下的分子结构:



其中Y-COO-为羧基NSAID, R为1-10个碳的饱和或不饱和直链或支链烷基,

Y-COO-为阿斯匹林、消炎痛、萘普生、布洛芬、酚吡咯芬和吡丙芬时, R为1~10个碳的饱和或不饱和直链或支链的烷基,

Y-COO-为双氯灭痛、氟吡洛芬和酮洛芬时, R为1~10个碳的不饱和直链或支链的烷基。

2, 权利要求1的NSAID硝酸酯用于解热、镇痛、消炎和防治缺血性心脑血管疾病。

3, 制备权利要求1的新型NSAID硝酸酯的方法, 其特征为NSAID中的羧基与含卤素或含硝氧基的醇反应。

4、根据权利要求3的制备方法，其特征是所述卤素为Br, Cl, I；其转化成硝氧基的反应是在乙腈溶剂中与硝酸银反应。

5、根据权力要求3或4的方法其中醇的羟基转化为硝酸酯（硝氧基）的方法中，所用试剂是乙酸酐与浓硝酸的混合物。

6、权力要求1中的NSAID药物是指阿司匹林、消炎痛、萘普生、布洛芬、酚吡咯芬、吡丙芬、双氯灭痛、氟吡洛芬和酮洛芬。

7、根据权力要求3的方法其中的醇为以下结构：

$\text{HORX}$ ,  $\text{HCROH}$ .

其中：R = 1 - 10个碳的饱和或不饱和，直链或支链的烷基；X = Cl, Br, I

8、用说明书中方法一制备阿司匹林硝酸酯（2-乙酰氧基苯甲酸-3-硝氧基丙基酯）和布洛芬硝酸酯（ $\alpha$ -甲基-4-（2-甲基丙基）苯乙酸-3-硝氧基丙基酯）。

9、用说明书中方法二制备布洛芬不饱和硝酸酯( $\alpha$ -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸-4-硝氧基-丁炔(2)酯), 消炎痛不饱和硝酸酯(1-(4-氯苯甲酰)-5-甲氧基-2-甲基-吲哚-3-乙酸-4-硝氧基-丁炔(2)酯)和萘普生不饱和硝酸酯((S)-6-甲氧基- $\alpha$ -甲基-2-萘乙酸-4-硝氧基-丁炔(2)酯)。

10、用说明书中方法一或方法二制备阿司匹林硝酸酯(2-乙酰氧基苯甲酸硝氧基烷(烯、炔)基酯), 萘普生硝酸酯((S)-6-甲氧基- $\alpha$ -甲基-2-萘乙酸-硝氧基烷(烯、炔)基酯), 布洛芬硝酸酯( $\alpha$ -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸硝氧基烷(烯、炔)基酯), 消炎痛硝酸酯(1-(4-氯苯甲酰)-5-甲氧基-2-甲基-吲哚-3-乙酸-4-硝氧基烷(烯、炔)基酯); 酚吡咯芬硝酸酯( $\alpha$ -甲基-3-酚基-苯乙酸硝氧基烷(烯、炔)基酯); 吡丙芬硝酸酯(3-氯-4-(3-吡咯啉-1-基)氮化阿托酸硝氧基烷(烯、炔)基酯); 双氯灭痛硝氧基(烯、炔)基酯; 氟比洛芬硝酸酯( $\alpha$ -甲基-3-氟-4-苯基-苯乙酸硝氧基烯(炔)基酯); 和酮洛芬硝酸酯( $\alpha$ -甲基-3-苯甲酮基-苯乙酸硝氧基烯(炔)基酯)。

## 说 明 书

---

可释放一氧化氮 (NO) 的新型非类固醇抗炎药, 它们的制备方法和用途.

本发明涉及一组可释放一氧化氮 (NO) 的新型非类固醇类抗炎药物, 它们的制备方法和用途.

非类固醇类抗炎药 (NSAID) 有显著的抗炎、解热止痛和抗血栓作用, 是最广泛使用的药物类型. 由于这类药物通过抑制环氧化酶, 阻止前列腺素生成, 普遍具有消化道毒性作用, 包括胃粘膜损害和胃出血等. 降低消化道毒副作用是近年来开发这类新药的基本立足点. 主要手段包括开发不经胃吸收的肠溶片, 原形药 (形成肝脏代谢后的活性化物)、联合用药 (如与抑制胃酸分泌药或外源性前列腺素), 然而这些措施并没有明显地改善NSAID的严重副作用, 如胃穿孔和出血 (Soll A. H 等. Ann. Intern. Med. 114: 307-319, 1991).

将NSAID与一种能释放一氧化氮的分子片段联接组成的新化合物, 被认为可以显著降低甚至完全消除NSAID的胃肠道毒副作用. 这种化合物, 通过释放NO维持胃粘膜血流量、阻止白细胞附着于胃微循环, 对抗由于NSAID抑制前列腺素合成所产生的

胃粘膜损害 (Wallac J.L. Can. J. Physiol. Pharmacol. 71: 98--102, 1993)。根据最新文献报道, 三种NSAID (氟吡洛芬、酮洛芬和双氯灭痛) 的4-硝氧基丁基脂已经合成。这些化合物具有与母体NSAID相同的抗炎活性。但是, 对胃损害的毒副作用明显低于母体NSAID (Wallace, J.L等, Gastroenterology 80: 94-98, 1994; Wallace, J.L等, Eur. J Pharmacol. 257: 249-255, 1994; Cuzzolin L等, Pharmacol. Res. 29: 89-97, 1994; Reuter B.k等 Life sci. 55: p11-p18, 1994)。大剂量多次重复给药, NSAID导致显著的小肠损害, 穿孔和死亡, 而同样剂量的NSAID硝酸酯不引起小肠损害 (Reuter B.K等 Life sci. 55: p11-p18, 1994)。

除了解热镇痛和消炎以外, NSAID通过抑制血小板前列腺素 (主要是血栓素) 的生成, 具有抗血栓形成作用。广泛使用的有阿司匹林。然而, 在阿斯匹林作为抗血栓药, 预防心脑血管疾病方面, 长期用药导致胃的毒副作用 (如出血和穿孔) 成为阿斯匹林使用上的一大障碍。

一种阿斯匹林的硝酸酯衍生物可能大降低阿斯匹林的消化道毒性（尤其是长期用药的病人）。此外，这种硝酸酯衍生物释放NO，通过抑制血小板附着和聚集，增加阿斯匹林抗血小板活性。NO还直接扩张冠脉和脑血管。因此，这种阿斯匹林硝酸酯衍生物对心脑血管疾病的防治方面有广泛的使用前景。

根据NO对胃肠道的保护作用，将NSAID分子上连接一个含NO分子片断。这种新型NSAID硝酸酯进入体内后释放NO，可对抗由NSAID本身引起的胃肠道毒副作用。

英国Metgrove公司对双氯灭痛的饱和硝酸酯曾申请世界专利（PCT，专利号WO 94/04484）。Wallace等对氟吡洛芬和酮洛芬饱和硝酸酯也有过药理学研究（Wallace. J. L等, Current awareness, Tips-November 1994 Vol: 15 405-406）。

其他NSAID的硝酸酯化合物至今未见文献报导。

本发明提供了阿斯匹林、消炎痛、萘普生、布洛芬、酚吡咯芬和吡咯芬的各种硝酸酯化合物。本发明还包括双氯灭痛、氟吡洛芬和酮洛芬的不饱和硝酸酯化合物。

本发明还包括阿斯匹林、消炎痛、萘普生、布洛芬、酚吡咯芬和吡咯芬的各种硝酸酯以及双氯灭痛、氟吡洛芬和酮洛芬的不饱和硝酸酯的制备方法和它们的用途。

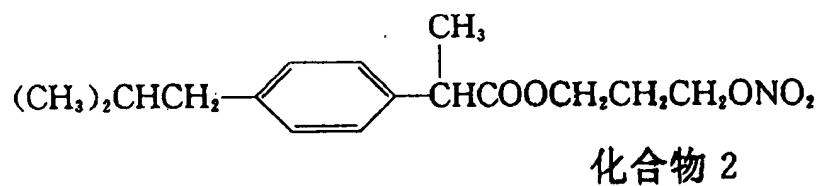
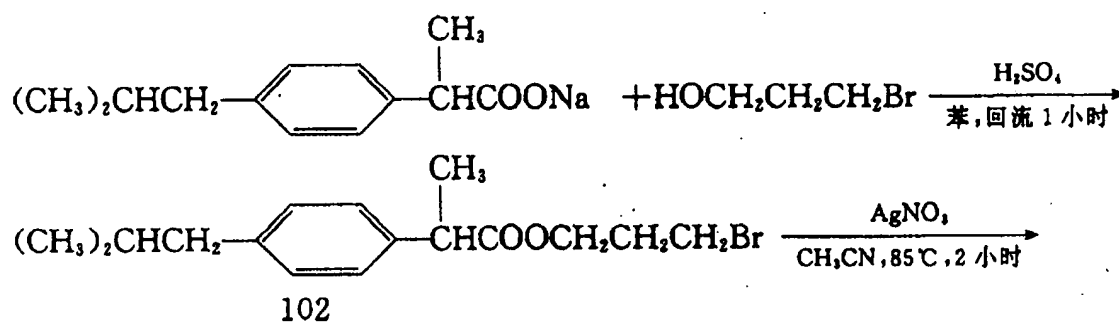
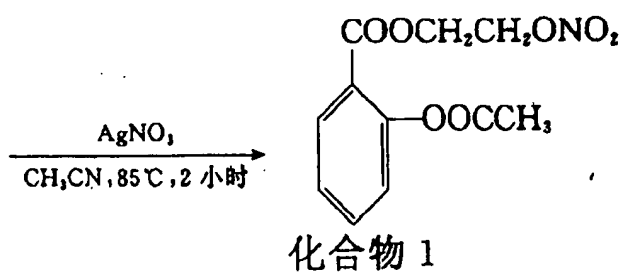
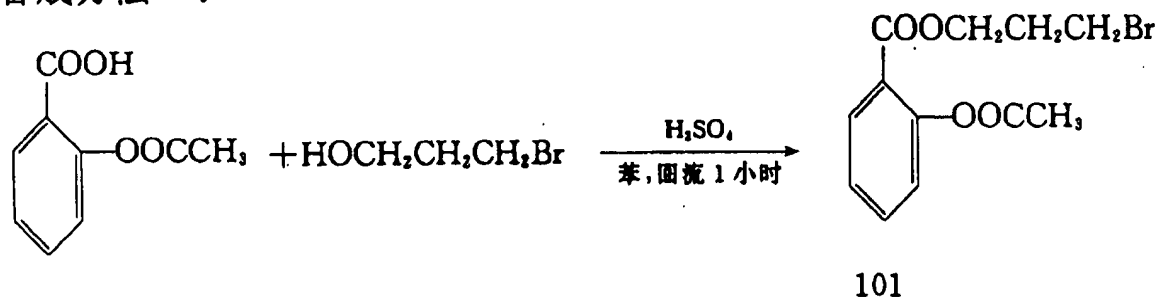


本发明的目的在于提供能释放一氧化氮 (NO) 的分子片断与 NSAID 结构连接形成的一组新的 NSAID 硝酸酯化合物。NO 可在体内释放并对抗相应的 NSAID 药物产生的消化道毒性。这组新型 NSAID 硝酸酯化合物有望取代原体药物 NSAID, 用于抗炎、解热、镇痛和防治心脑血管和外周血管疾病。

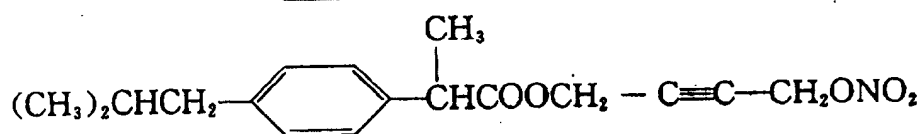
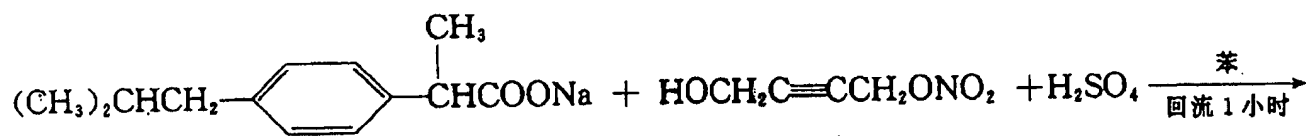
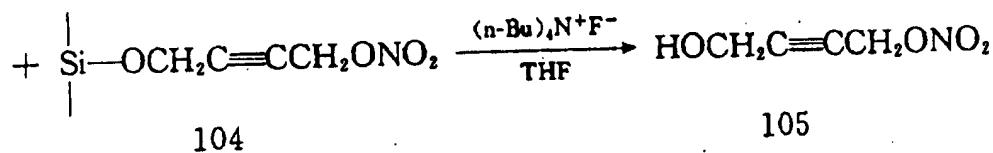
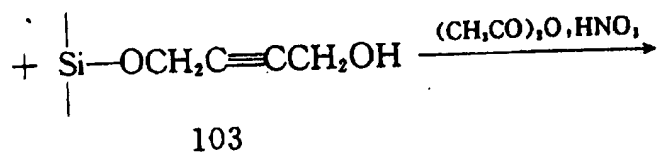
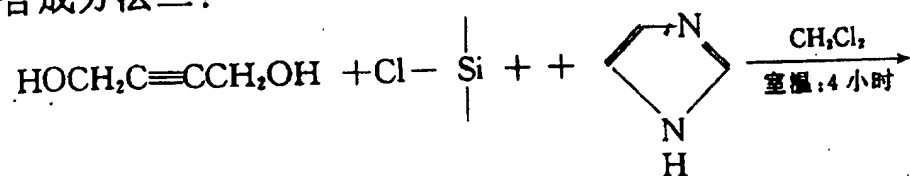
本发明的新型 NSAID 硝酸酯化合物的制备方法包括: 将含有羧基的 NSAID 与一个带有卤素 (Br, Cl 或 I) 的单元醇反应生成含卤素的羧酸酯, 然后将卤素转化为硝基酯; 或将含有羧基的 NSAID 与一个含硝基的单元醇反应生成 NSAID 的硝酸酯化合物。

合成路线如下:

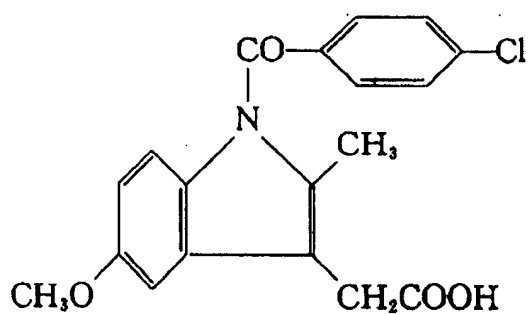
合成方法一：

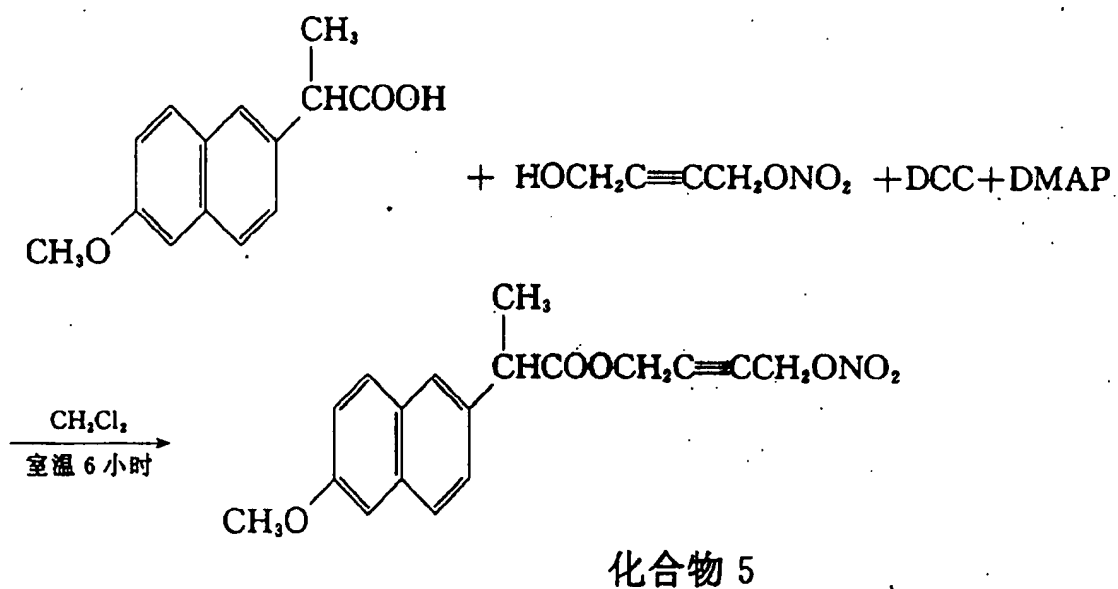
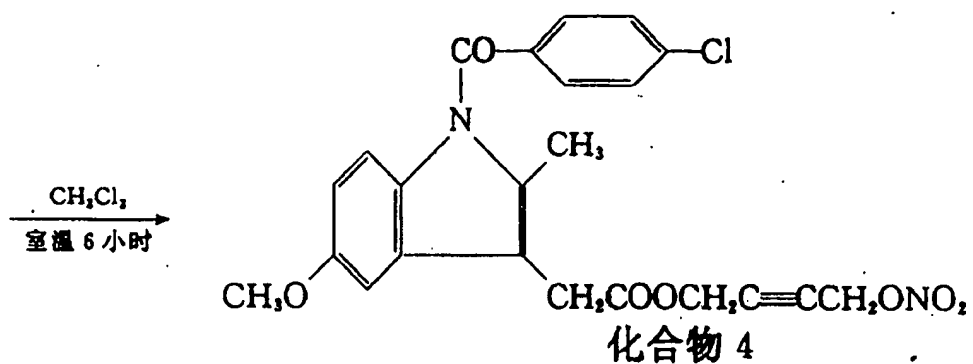


合成方法二:



化合物 3





以下为制备本发明化合物的实施例, 这些实施例并不意味着对本发明的限制。

方法一:

实施例1、

2-乙酰氧基苯甲酸-3-硝氧基丙基酯 (硝酸酯) 的合成 (化合物1)

1、 在阿斯匹林 (2.0g; 11.10mmol) 的苯溶液 (40ml) 中, 加入 3-溴丙醇 (1.85g, 13.31mmol) 和浓硫酸 (43.5mg, 0.44mmol)。此反应液回流, 除去水份, 1小时后加入10%  $K_2CO_3$  (20ml), 用乙酸乙酯提取 (50ml  $\times$  3), 乙酸乙酯提取液合并后用10%  $K_2CO_3$  洗 (10ml  $\times$  1), 水洗 (10ml  $\times$  1) 和饱和 NaCl 水溶液洗 (10ml  $\times$  1)。洗后的乙酸乙酯提取液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析, 9: 1 正己烷-乙酸乙酯混合液洗脱得2-乙酰氧基苯甲酸-3-溴丙基酯 (101) (0.98g)  $^1H$ NMR (300MHz) ( $CDCl_3$ ): 2.30 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 3.52 (t, 2H); 4.43 (t, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.32 (t, 1h); 7.58 (t, 1h); 8.01 (d, 1h) IR ( $cm^{-1}$ ): 2963; 1769; 1723; 1607; 1452; 1254; 1194; 1082.

2、在一园底烧瓶中放入上述所得2-乙酰氧基苯甲酸-3-溴丙基酯(101)(140mg; 0.46mmol)乙晴溶液(1ml)。然后滴加AgNO<sub>3</sub>溶液(85mg, 0.50mmol溶解于1.5ml乙晴中)。上述反应液85℃加热搅拌反应2小时, 反应中有黄绿色沉淀产生, 过滤除去沉淀, 滤液浓缩至干。残留物以硅胶柱层析分离, 用4: 1正己烷-乙酸乙酯混合液洗脱得2-乙酰氧基苯甲酸丙基酯(阿斯匹林硝酸酯)(化合物1; 128mg)。

<sup>1</sup>HNMR(300MH<sub>2</sub>)(CDCl<sub>3</sub>): 2.20(m, 2H); 2.35(s, 3H); 4.40(t, 2H); 4.61(t, 2H); 7.12(d, 1H); 7.33(t, 1H); 7.60(t, 1H); 8.01(d, 1H).  
IR(cm<sup>-1</sup>): 2969; 2901; 1767; 1723; 1628; 1194; 1080; 860.

实施例2、

α-甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸-3-硝氧基丙基酯(布洛芬硝酸酯)的合成(化合物2)

1、在α-甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸钠(布洛芬钠盐)(2.0g, 8.76mmol)的苯悬浮液中(40ml)加入浓硫酸(894mg, 9.11mmol), 此悬浮液搅拌数分钟后转为纯清溶液, 在此溶液中加入3-溴丙醇(1.46g: 10.50mmol)。此反应混合物回流, 除去水份, 1小时后加入10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20ml), 用乙酸乙酯提取(50ml×3), 乙酸乙酯提取液合并后用10%

$K_2CO_3$ 洗 (10ml  $\times$  1); 水洗 (10ml  $\times$  1) 和饱和NaCl水溶液洗 (10ml  $\times$  1)。洗后的乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析, 95: 5正己烷-乙酸乙酯混合液洗脱得 $\alpha$ -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸-3-溴丙基酯 (102) (2.01g)  $^1H$ NMR (300MHz) ( $CDCl_3$ ): 0.90 (d, 6H); 1.50 (d, 3H); 1.84 (m, 1H); 2.10 (m, 2H); 2.45 (d, 2H); 3.28 (t, 2H); 3.70 (g, 1H); 4.20 (m, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.20 (d, 2H). IR ( $cm^{-1}$ ): 2957; 2868; 1738; 1512; 1464; 1215; 1163; 1094; 1022; 848.

2、在 $\alpha$ -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸-3-溴丙基酯 (102) (2.01g, 6.13mmol) 的乙腈溶液 (7ml) 中滴加 $AgNO_3$ 溶液 (1.2g, 7.06mmol溶解于11ml乙腈中), 上述反应液于85 $^{\circ}C$ 加热搅拌反应2小时, 过滤除去生成的黄绿色沉淀, 滤液浓缩至干, 残留物以硅胶柱层析分离, 用9: 1正己烷-乙酸乙酯混合液洗脱得 $\alpha$ -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸-3-硝氧基丙基酯 [布洛芬硝酸酯 (化合物2, 1.81g)]  $^1H$ NMR (300MHz) ( $CDCl_3$ ): 0.90 (d, 6H); 1.50 (d, 3H); 1.85 (m, 1H); 2.00 (m, 2H); 2.45 (d, 2H); 3.70 (g, 1H); 4.17 (m, 2H);

4.35 (t, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.20 (d, 1H).  
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957; 2870; 1738; 1632; 1281; 1165; 858.

方法二:

实施例3:

$\alpha$ -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸-4-硝氧基-丁炔  
(2)酯(布洛芬不饱和硝酸酯)的合成(化合物3)

1)、1,4-丁炔-2二醇(4g, 46.45mmol)溶解于二氧甲烷  
中(100ml), 在此溶液中加入叔丁基二甲基氯化硅(7.68g,  
51.13mmol)和咪唑(3.48g, 51.13mmol), 此反应混合物在  
室温搅拌反应四小时后过滤除去沉淀, 滤液减压浓缩至干, 其  
残留物用硅胶柱层析分离, 从4:1正己烷-乙酸乙酯混合  
液洗脱得1-叔丁基二甲基硅氧基丁炔(2)-4-醇(103)  
(4.2g)  $^1\text{H}$ NMR (300MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.10 (s, 6H);  
0.90 (s, 9H); 4.30 (s, 2H); 4.35 (s, 2H).

2)、在一园底烧瓶中置乙酸酐(9.13ml, 89.50mmol)并用冰  
水浴冷却, 在此冷的乙酸酐中滴加无色浓硝酸(2.37ml,  
51.35mmol), 滴加完后在冰水浴中反应15分钟, 然后将此混  
合液在冰水浴冷却下加到1-叔丁基二甲基硅氧基丁炔(2)-



4醇 (4.2g, 22.34mmol) 中, 此反应混合物在冰水浴中反应一小时后加入少量冰, 然后用二氯甲烷提取三次 (30ml  $\times$  3), 提取液用 10 % NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗二次 (5ml  $\times$  2), 水洗一次 (5ml), 饱和 NaCl 水溶液一次 (5ml), 二氯甲烷提取液用无水硫酸镁干燥, 过滤除去硫酸镁, 滤液浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析分离, 4: 1 正己烷 - 乙酸乙酯洗脱得 1 - 叔丁基二甲基硅氧基 - 4 - 硝氧基丁炔 - 2 (104) (3.1g)

<sup>1</sup>HNMR (300MHz<sub>2</sub>) (CDCl<sub>3</sub>): 0.12 (s, 6H); 0.92 (s, 9H); 4.38 (s, 2H); 5.04 (s, 2H).

3)、在冰水浴冷却下的 1 - 叔丁基二甲基硅氧基 - 4 - 硝氧基丁炔 - 2 (104) (3.1g, 12.65mmol) 四氢呋喃 (30ml) 溶液中加入氟化四正丁基铵 (9.8g, 37.72mmol), 反应混合物然后在室温下反应二小时, 反应液减压浓缩至干, 其残留物用硅胶柱层析分离, 以 2: 1 正己烷 - 乙酸乙酯混合液洗脱得 1 - 硝氧基丁炔 (2) - 4 - 醇 (105) (1.1g).

<sup>1</sup>HNMR (300MHz<sub>2</sub>) (CDCl<sub>3</sub>): 4.32 (s, 2H); 5.05 (s, 2H).

4). 在  $\alpha$  - 甲基 - 4 - (2 - 甲基丙基) 苯乙酸钠 (100mg, 0.44mmol) 的苯悬浮液中 (20ml) 加入浓硫酸 (43.1mg,

0.44mmol), 此悬浮液搅拌数分钟后转为 纯清溶液, 在此溶液中加入 1-硝氧基丁炔(2)-4-醇(105) (86.1g, 0.66mmol), 此反应物回流, 除去水份, 1小时后加入 10%  $K_2CO_3$  (10ml), 然后用乙酸乙酯提取 (20ml  $\times$  3), 乙酸乙酯混合并再用 10%  $K_2CO_3$  洗 (5ml  $\times$  1) 水洗 (5ml  $\times$  1) 和饱和 NaCl 水溶液洗 (5ml  $\times$  1)。乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 过滤除去硫酸镁, 滤液减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析分离, 用 9:1 正己烷-乙酸乙酯洗脱得  $\alpha$ -甲基-4-(2-甲基丙基) 苯乙酸 2-硝氧基-丁炔(2) 酯 (化合物 3) (88mg)。

$^1H$ NMR (300MHz) ( $CDCl_3$ ): 0.90 (d, 6H); 1.50 (d, 3H); 1.86 (m, 1H); 2.46 (d, 2H); 3.74 (g, 1H); 4.70 (g, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.20 (d, 2H)。

实施例 4:

1-(4-氯苯甲酰)-5-甲氧基-2-甲基-吲哚-3-乙酸-4-硝氧基丁炔(2) 酯 (消炎痛不饱和硝酸酯) 的合成 (化合物 4)

1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 - 吲哚 - 3 - 乙酸  
(消炎痛) (300mg, 0.84mmol), 1 - 硝氧基丁炔 (2) - 4 - 醇  
(105) (91.6mg, 0.70mmol), 和 4 - 二甲胺基吡啶 (DMAP)  
(28.1mg, 0.23mmol) 溶解在 5ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 1, 3 - 二环己基碳二  
亚胺 (DCC) (172.7mg, 0.84mmol) 加入到上述反应液中, 此  
反应液在室温反应六小时, 反应混合物过滤除去沉淀物, 滤  
液浓缩至干, 残留物硅胶柱层析分离, 以 2: 1 正己烷 - 乙酸乙  
酯混合液洗脱得 1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 -  
吲哚 - 3 - 乙酸 - 4 - 硝氧基 - 丁炔 (2) 酯 (消炎痛不饱和硝  
酸酯) (化合物 4) (210mg).  $^1\text{HNMR}$  (300MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.40 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.76 (s, 2H);  
5.02 (s, 2H); 6.07 (m, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.97 (d, 1H);  
7.50 (d, 2H); 7.70 (d, 2H).

实施例 5:

(S) - 6 - 甲氧基 -  $\alpha$  - 甲基 - 2 - 萘乙酸 - 4 - 硝氧基 - 丁炔  
(2) 酯 (萘普生不饱和硝酸酯) 的合成 (化合物 5).

(S) - 6 - 甲氧基 -  $\alpha$  - 甲基 - 2 - 萘乙酸 (萘普生) (200mg,  
0.87mmol), 1 - 硝氧基 - 丁炔 (2) - 4 - 醇 (105) (94.9mg,  
0.72mmol), 和 4 - 二甲胺基吡啶 (DMAP) (29.1mg,  
0.23mmol) 溶解在 5ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 1, 3 - 二环己基碳二亚胺

(DCC) (178.9mg, 0.87mmol) 加入到上述反应液中, 此反应液在室温反应六小时, 反应混合物冷却到室温后过滤除去沉淀物, 滤液浓缩至干, 残留物硅胶柱层析分离, 以3: 1正己烷-乙酸乙酯混合液洗脱得(S)-6-甲氧基- $\alpha$ -甲基-2-萘乙酸-4-硝氧基-丁炔(2)酯(萘普生不饱和硝酸酯)(化合物5) (178mg)  $^1\text{H NMR}$  (300MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.60(d, 3H); 3.89(M, 1H); 3.90(S, 3H); 4.70(M, 2H); 5.00(S, 2H); 7.15(d, 2H); 7.40(d, 1H); 7.70(t, 3H).

上述二方法中母体NSAID药物除包含上述阿斯匹林、布洛芬、消炎痛、萘普生外, 还包括酚吡咯芬和吡丙芬的饱和及不饱和直链和支链及双氯灭痛, 氟吡洛芬和酮洛芬的不饱和的直链和支链硝酸酯。

单元醇和双元醇包括以下结构的醇

HORX, HOROH

其中: R = 1-10个碳的饱和及不饱和, 直链及支链的烷基; X = Cl, Br, I

本发明的新型NSAID硝酸酯口服后体内活性测定:

65只雌性CD-1小鼠（体重21-26克）随机分为13组（每组5只）。分别为溶剂对照组；消炎痛和消炎痛-4-硝基丁炔酯给药组（1.0mg/kg和0.1mg/kg）；萘普生和萘普生-4-硝基丁炔酯给药组（10mg/kg和1mg/kg）；布洛芬和布洛芬-4-硝基丁炔酯给药组（10mg/kg和1mg/kg）。布洛芬、消炎痛、萘普生三种原形药从sigma公司购进。

实验前动物禁食15小时。10%PEG200用作溶剂，各种药物先溶解于PEG200之中，然后按10%PEG200比例在超声状态下加入蒸馏水，制成口服液。各个动物分别灌胃给予对照溶剂或实验药物（1ml/kg体重）。给药后1小时，断头取血。以每ml血加入100单位肝素抗凝。

取0.3ml全血加入2mM  $\text{Ca}^{+2}$ 离子导入剂A23187  $3\mu\text{l}$ ，在37℃温度下培养30分钟后，离心制备血浆。然后采用美国Cayman公司血栓素 $\text{B}_2$ （ $\text{T} \times \text{B}_2$ ）EIA测定药盒检测血浆样品中 $\text{T} \times \text{B}_2$ 含量。血液 $\text{T} \times \text{B}_2$ 水平反映全血细胞中环氧化酶活性。用Cayman  $\text{T} \times \text{B}_2$  EIA药盒测定全血 $\text{T} \times \text{B}_2$ 含量，在没有A23187刺激条件下为7.2ng/ml。

当加入A23187后 $T \times B_2$ 血浓度增加到 $502.8 \pm 83ng (\bar{x} \pm SE) / ml$ 。各种药物对A23187刺激全血 $T \times B_2$ 生成的抑制活性见表1:

实验药物	给药剂量 (mg/kg)	$T \times B_2$ 生成抑制 (%)
消炎痛	1.0	94.3
	0.1	54.6
消炎痛-4-硝基丁炔 酯(化合物4)	1.0	37.9
	0.1	16.8
萘普生	10.0	72.2
	1.0	50.6
萘普生-4-硝基丁炔 酯(化合物5)	10.0	51.8
	1.0	20.9

布洛芬	10.0	75.4
	1.0	62.2
布洛芬-4-硝基丁炔 酯(化合物3)	10.0	64.1
	1.0	4.4

结果表明, 以上三种NSAID的硝基丁炔酯在口服吸收后都具有显著抑制环氧化酶产生前列腺素代谢产物作用。并且与原型化合物相比其抑制作用均有不同程度的提高。